



⑮ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 18 382 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 35/78**

49

⑳ Aktenzeichen: 101 18 382.8  
㉑ Anmeldetag: 12. 4. 2001  
㉒ Offenlegungstag: 17. 10. 2002

DE 101 18 382 A 1

㉑ Anmelder:  
Bold, Irene, 84051 Essenbach, DE

㉒ Vertreter:  
Gößmann, C., Pat.-Anw., 84453 Mühldorf

㉓ Erfinder:  
gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Hautfaltenbehandlungsmittel  
⑤⑦ Verwendung eines Extrakts aus Pflanzenteilen von  
Hamamelis virginiana zur Behandlung von Hautfalten.

DE 101 18 382 A 1

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Extrakt aus Pflanzenteilen von Hamamelis virginiana und diesen Extrakt enthaltende Arzneimittel.

[0002] Die Zaubernuß oder Hexenhasel Hamamelis virginiana ist seit langem als Arzneipflanze bekannt. Pharmakologisch wichtige Inhaltsstoffe sind die Gerbstoffe wie z. B. das Hamamelitannin, eine Digalloyl- $\alpha$ -hydroxymethyl-D-ribose, sowie freie Gallussäure und Flavonoide, die durch Extraktion der Rinde gewonnen werden, sowie die aus den Blättern durch Wasserdampfdestillation erhältlichen ätherischen Öle. Ihre Wirksamkeit ist für leichte Hautverletzungen, lokale Entzündungen der Haut und Schleimhäute, Hämorrhoiden und Krampfaderbeschwerden anerkannt (BGA im Bundesanzeiger vom 21. August 1985, Seite 154). Daneben finden Hamamelis-Extrakte auch Anwendung in kosmetischen Präparaten.

[0003] Schließlich wird in der PCT-Anmeldung FR 90/00200 (WO 90/13304) eine Zusammensetzung pflanzlichen Ursprungs auf Proanthocyanidin-Basis beschrieben, bei der mindestens 50 Gew.-% der in ihr enthaltenen Moleküle ein relatives Molekulargewicht von über 2000 aufweisen, wobei von diesem Anteil etwa 40 Gew.-% der Moleküle mit Gerbfunktion aus Proanthocyanidinen bestehen. Diese Zusammensetzung ist im wesentlichen frei von ätherischen Ölen und anderen lipophilen Substanzen und von Zuckern, weitere Substanzen, die nicht in dieser Zusammensetzung enthalten sein sollen, sind pflanzliche Proteine, Pyrogallol-Gerbstoffe, freie Gallussäure, Hydroxybenzoesäuren, Flavonoide, die nicht zu den Flavandiolen gehören, sowie Oligomere dieser Flavandiole. Als geeignete Pflanzen zur Extraktion dieser Gerbstoffe werden z. B. einige Koniferen-, Ingwer-, Quebracho- und Mimosenarten mit einem hohen Gehalt an kondensierten Gerbstoffen angesehen. Das in der obengenannten PCT-Anmeldung beschriebene Verfahren zur Isolierung dieser Zusammensetzung besteht darin, den zunächst gewonnenen alkoholischen Primärextrakt zur Trockene einzudampfen und anschließend mit mindestens drei Lösungsmitteln von unterschiedlicher Polarität in Gegenstromverteilung zu behandeln. Ein weiteres vorgeschlagenes Verfahren sieht vor, den alkoholischen Primärextrakt über eine Ultrafiltration zu reinigen, wobei die Ausschlußgrenze der verwendeten Membran für ein globuläres Protein in wäßriger Lösung bei 20000 Dalton liegen soll. Die so erhaltenen Extrakte enthalten Proanthocyanidine mit einem Molekulargewicht von über 2000, und zeigen eine hohe Wirksamkeit gegenüber HSV 1 und einer Anzahl weiterer Viren bei gleichzeitig geringer Cytotoxizität.

[0004] In der EP 496 649 A wird die Aktivität von Hamamelisextrakten als UV-Schutz und als gegen Radikale wirkendes Mittel sowie Sonnenschutzmittel, mittels des Extrakts üblicher wässriger oder wässrig alkoholischer Extraktion, beschrieben.

[0005] Trotz der gut bekannten Anwendbarkeit bei den eingangs genannten Indikationen sind Hautfalten bekämpfende Wirkungen von wäßrig-alkoholischen Hamamelis-Extrakten unbekannt.

[0006] Es besteht daher ein Bedürfnis, neue Anwendungen für Hamamelis-Extrakte zu erschließen.

[0007] Aufgabe der Erfindung ist es daher, einen Hamamelis-Extrakt zur Behandlung von Hautfalten zur Verfügung zu stellen.

[0008] Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines Extrakt aus Pflanzenteilen von Hamamelis virginiana zur Behandlung von Hautfalten.

[0009] Es hat sich überraschenderweise gezeigt, dass der erfindungsgemäße Extrakt Hautfalten im Gesicht, insbeson-

dere an den Augen und im Halsausschnitt zurückbildet.

[0010] Daneben zeigt der erfindungsgemäße Extrakt signifikante lokale antiphlogistische Wirkungen und Radikalfängereigenschaften in pharmakologischen Modellen.

[0011] Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel, zur Behandlung von Hautfalten, die den Extrakt enthalten, gegebenenfalls zusammen mit üblichen, pharmakologisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen. Auch der Zusatz weiterer Wirkstoffe ist möglich, sofern diese Wirkstoffe mit dem Extrakt kompatibel sind. Beispiele hierfür sind Wirkstoffe mit antiseptischen oder antiinflammatorischen Eigenschaften. Bei den pharmakologisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen kann es sich um übliche Salbengrundlagen, Tablettierhilfsstoffe, Farb-, Geschmacks-, Geruchsstoffe und dergleichen handeln.

[0012] Bei dem Verfahren zur Herstellung des Hamamelis-Trockenextrakts wird ein wäßrig-alkoholischer Auszug der Hamamelis-Droge, vorzugsweise der getrockneten Rinden, der nachfolgend "Primärextrakt" genannt wird, durch Ultrafiltration unter Verwendung einer Ultrafiltrationsmembran mit einer nominellen molekularen Ausschlußgrenze von jeweils 20000 bis 3000 Dalton, vorzugsweise 10000 Dalton, besonders bevorzugt 3000 Dalton fraktioniert, wonach das jeweils erhaltene Retentat, das die Inhaltsstoffe mit einem Molekulargewicht von wenigstens 20000 Dalton, beziehungsweise 10000 Dalton sowie 3000 Dalton enthält, abgetrennt, von Lösungsmitteln befreit und getrocknet wird.

[0013] Das dabei jeweils erhaltene Filtrat, das Inhaltsstoffe mit einem Molekulargewicht von weniger als 20000 Dalton, bzw. 10000 Dalton, bzw. 3000 Dalton hat, wird verworfen.

[0014] Das jeweils von der Ultrafiltrationsmembran zurückgehaltene Retentat wird anschließend in wäßrig-alkoholischer, vorzugsweise wäßrig-ethanolischer Lösung mit einem Ethanolgehalt von etwa 70 Vol.-%, aufgenommen, der Alkohol wird behutsam abgezogen, worauf schließlich getrocknet, vorzugsweise gefriergetrocknet wird. Das Retentat enthält jeweils die Inhaltsstoffe des Primärextrakts mit einem Molekulargewicht von wenigstens 20000 Dalton, bzw. 10000 Dalton oder bzw. 3000 Dalton, darunter kondensierte Gerbstoffe vom Typ der Proanthocyanine. Die Retentat-Ausbeute liegt, bezogen auf das Gewicht der als Ausgangsdroge verwendeten Hamamelis-Rinde, zwischen 4 und 12%, vorzugsweise zwischen 5 und 8%. Dem Retentat können gegebenenfalls übliche Hilfs- und Zusatzstoffe zugemischt werden.

[0015] Der erfindungsgemäß als Ausgangsmaterial eingesetzte Primärextrakt wird gewöhnlich durch Extraktion der Droge mit 50 bis 80 Vol.-%igem Alkohol, vorzugsweise Ethanol, hergestellt, anschließend getrocknet und für die Fraktionierung bzw. Ultrafiltration wieder in die Form einer wäßrig-alkoholischen Lösung gebracht. Hierzu wird der getrocknete Primärextrakt vorzugsweise in 25%igem wäßrigem Ethanol gelöst, und zwar in solcher Menge, dass die Lösung einen Gehalt von 5 Gew.-% Primärextrakt aufweist.

[0016] Alternativ kann auf die Trocknung bzw. Isolierung des Primärextrakts verzichtet werden; in diesem Falle wird der Primärextrakt konzentriert, auf einen Ethanolgehalt von 25% und einen Trockenextraktgehalt von 5% eingestellt und dann die so erhaltene Lösung durch Ultrafiltration fraktioniert.

[0017] Der erfindungsgemäß erhaltene Trockenextrakt zeigt neben den bereits genannten antiphlogistischen Eigenschaften eine hohe Hautfalten rückbildende Wirksamkeit und kann vorteilhaft zur Herstellung von Arzneimitteln, beispielsweise zur Bekämpfung von Hautfalten, zur Therapie von Hautverletzungen, Entzündungen der Haut und der Schleimhäute und somit zur Wundheilung verwendet wor-

den. Er läßt sich auf übliche Weise in eine Fett- oder Emulsionssalbe, ein Gel, einen Stift oder eine andere topische Darreichungsform einarbeiten.

[0018] Die Erfindung wird anhand des folgenden Ausführungsbeispiels weiter erläutert:

#### Beispiel

##### a) Herstellung eines Hamamelis-Rinden-Extrakts

[0019] Getrocknete, grob gepulverte Hamamelis-Rinde als Ausgangsdroge wird mit 68 bis 72 Vol.-%igem Ethanol bei etwa 58–60°C extrahiert. Dieser Primärextrakt wird schonend am Vakuum getrocknet.

[0020] Dabei wird ein erster Trockenextrakt mit einem Hamamelitannin-Gehalt von 20% erhalten. Die Ausbeute an diesem ersten Trockenextrakt beträgt 19 bis 20%, bezogen auf das Gewicht der Ausgangsdroge.

[0021] Dieser Trockenextrakt wird dann in 25%igem wäßrigem Ethanol (V/V) gelöst, so das eine 5%ige Lösung erhalten wird. Drei derartige Lösungen werden dann jeweils über eine Ultrafiltrationsspiralpatrone mit einer unteren nominellen molekularen Trenngrenze von jeweils 20000 Dalton, bzw. 10000 Dalton und bzw. 3000 Dalton bei einem Druck von 1 bis 2 bar filtriert. Die Kalibrierung der Ultrafiltrationsmembran wird mit Hilfe von Cytochrom c ausgeführt, wobei die Rückhalterate an Cytochrom C größer als 90% gewählt wird. Die zu filtrierende Lösung wird dabei jeweils auf etwa ein Drittel bis etwa auf die Hälfte des Ausgangsvolumens filtriert und anschließend mit 25%igem Ethanol wieder auf das Ausgangsvolumen aufgefüllt. Auf diese Weise wird praktisch bis zur Farblosigkeit des Filtrats filtriert. Das jeweilige Retentat wird mit 70%igem Ethanol (V/V) aus der Spiralpatrone ausgewaschen, anschließend am Vakuum von Ethanol befreit und schließlich gefriertrocknet.

[0022] Auf diese Weise werden durch Extraktion von 1750 g Hamamelis-Rinde etwa 350 g an getrocknetem Primärextrakt erhalten, woraus jeweils 102 g Retentat gewonnen werden, was einer Ausbeute von ca. 6%, bezogen auf die Ausgangsdroge, entspricht.

b) Die Hautfalten rückbildende Wirksamkeit der Hamamelis-Extrakte verschiedener Hamamelis-Extrakte werden auf ihre Wirksamkeit gegen Hautfalten untersucht und mit den jeweiligen Extrakten verglichen

[0023] Durch visueller Prüfung wurde festgestellt, dass bereits der nach üblichen Methoden erhaltene Primärextrakt eine Hautfalten rückbildende Wirkung aufweist. Das gemäß Beispiel a) erhaltene Filtrat zeigt bereits eine bessere Wirkung, wobei die Wirkung über die Retentate mit 20000 Dalton, 10000 Dalton bis zu 3000 Dalton immer weiter steigt.

##### b) Arzneimittelzubereitungen (in Gew.-%)

##### I) 2,0% Hamamelisextrakt (jeweils Retentate nach Beispiel a)

6,0% Polyethylenglycerinsorbitanisostearat  
13,50% Paraffin subl.  
4,00% Mikrowachs  
11,50% mittelkettige Triglyceride  
2,00% Glycerol (85%)  
5,00% Propylenglykol  
0,70%  $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$   
55,30% Aqua purificata (DAB 10) werden miteinander vermischt und in bekannter Weise in eine topische Darrei-

chungsform eingearbeitet.

##### II) Salbenzubereitung, bestehend aus: 2,0% Hamamelisextrakt (jeweils Retentate nach Beispiel a)

6,0% Polyethylenglykolsorbitanisostearat  
13,5% Paraffin  
4,0% Mikrowachs  
11,5% mittelkettige Triglyceride  
5,0% Propylenglykol  
1,0% Benzylalkohol  
2,0% Lecithin  
0,7%  $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$   
54,3% Aqua purificata (DAB 10)

#### Patentansprüche

1. Verwendung eines Extrakt aus Pflanzenteilen von Hamamelis virginiana zur Behandlung von Hautfalten.
2. Verwendung eines Extrakt aus Pflanzenteilen von Hamamelis virginiana zur Behandlung von Hautfalten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Extrakt um einen Trockenextrakt aus Pflanzenteilen von Hamamelis virginiana handelt, der, gegebenenfalls neben üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen, ausschließlich solche Inhaltsstoffe eines wäßrig-alkoholischen Auszugs der Hamamelis-Droge enthält, die durch eine Ultrafiltrationsmembran mit einer nominellen molekularen Trenngrenze von 20000 Dalton zurückgehalten werden.
3. Verwendung eines Extrakt aus Pflanzenteilen von Hamamelis virginiana zur Behandlung von Hautfalten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Extrakt um einen Trockenextrakt aus Pflanzenteilen von Hamamelis virginiana handelt, der, gegebenenfalls neben üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen, ausschließlich solche Inhaltsstoffe eines wäßrig-alkoholischen Auszugs der Hamamelis-Droge enthält, die durch eine Ultrafiltrationsmembran mit einer nominellen molekularen Trenngrenze von 10000 Dalton zurückgehalten werden.
4. Verwendung eines Extrakt aus Pflanzenteilen von Hamamelis virginiana zur Behandlung von Hautfalten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Extrakt um einen Trockenextrakt aus Pflanzenteilen von Hamamelis virginiana handelt, der, gegebenenfalls neben üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen, ausschließlich solche Inhaltsstoffe eines wäßrig-alkoholischen Auszugs der Hamamelis-Droge enthält, die durch eine Ultrafiltrationsmembran mit einer nominellen molekularen Trenngrenze von 3000 Dalton zurückgehalten werden.
5. Arzneimittel, nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung von Hautfalten gegebenenfalls zusammen mit üblichen, pharmakologisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen.

- Leerseite -